FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNÉE SCOLAIRE 1939-1940 N° 248

# RECHERCHES

sur

# l'action tératogène comparée de la colchicine

## et d'autres substances chimiques

# sur l'embryon de Poulet

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mars 1940
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

**Gilbert ANCEL**
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

MM. Ch. LAPP, Doyen délégué, Président
P. BOUIN, Professeur
P. CORDIER, Professeur

IMPRIMERIE GÉNERALE
J. DE BUSSAC
2, Cours Sablon,
Clermont-Ferrand

FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNÉE SCOLAIRE 1939-1940 N° 243

# RECHERCHES
sur
# l'action tératogène comparée de la colchicine
## et d'autres substances chimiques
# sur l'embryon de Poulet

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mars 1940
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

**Gilbert ANCEL**
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

MM. Ch. LAPP, Doyen délégué, Président
P. BOUIN, Professeur
P. CORDIER, Professeur

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

A MON PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPP

DOYEN DÉLÉGUÉ DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

*Hommage respectueux et reconnaissant.*

A MES JUGES,

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUIN,

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'HISTOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'INSTITUT
MEMBRE ASSOCIÉ DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORDIER,

PROFESSEUR DE PHARMACIE CHIMIQUE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

*Hommage de profonde gratitude.*

A MON PERE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANCEL,,

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'EMBRYOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MA SŒUR,

MADAME LALLEMAND,

CHEF DE TRAVAUX
CHARGÉE DE COURS A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE STRASBOURG

*Témoignage de très affectueuse reconnaissance.*

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543525_0030

# Introduction

Chez les Vertébrés supérieurs, on rencontre spontanément, avec une fréquence variable, suivant les espèces, diverses monstruosités comme l'omphalocéphalie, la cyclopie, la symélie, la célosomie, l'anencéphalie. De nombreux auteurs ont cherché à faire apparaître ces monstruosités en faisant agir sur de jeunes embryons des agents physiques ou chimiques. Il n'a été possible d'obtenir une monstruosité donnée qu'en détruisant, soit par le thermo- ou l'électrocautère, soit par les rayons X ou le radium certaines régions de jeunes embryons d'Oiseaux à un stade bien déterminé de leur évolution. Les agents chimiques n'ont jamais fourni un semblable résultat, sauf entre les mains de M^me^ Lallemand qui a obtenu à l'aide de la colchicine une monstruosité, la strophosomie, qui n'existe pas à l'état spontané chez le Poulet et qu'on n'a jusqu'ici observée que chez les Bovidés.

La démonstration paraît aujourd'hui bien établie que les monstruosités sont dues à des arrêts de développement, définitifs ou temporaires, localisés à certaines régions de l'embryon, ainsi qu'Isidore Geoffroy Saint-Hilaire en avait fait l'hypothèse. La réalisation de la strophosomie par la colchicine est donc vraisemblablement due à une lésion portant sur une région plus sensible à l'action de ce toxique que les autres parties de l'organisme embryonnaire. M^me^ Lallemand ayant observé que la colchicine ne détermine la strophosomie que si elle est introduite dans l'œuf à un stade déterminé du développement, deux hypothèses sont à envisager : ou bien la région lésée manifeste à ce stade une hypersensibilité à toutes les causes qui diminuent la vitalité de l'embryon et, en particulier, à tous les toxiques, ou bien cette hypersensibilité n'existe que pour un nombre plus ou moins restreint de toxiques, voire même uniquement pour la colchicine.

C'est cette question de la spécificité de la colchicine dans la production de la strophosomie que Mme Lallemand m'a proposé d'étudier, et ce sont les résultats que j'ai obtenus qui font l'objet de ce travail. Mme Lallemand ayant constaté, en collaboration avec P. Ancel, que la colchicine peut aussi déterminer l'apparition de la célosomie, la question de spécificité de la colchicine dans la production de cette monstruosité se pose comme pour la strophosomie ; je l'ai aussi envisagée.

Mon travail est divisé en deux parties : la première est consacrée à une étude bibliographique sur la réalisation expérimentale de la strophosomie et de la célosomie. La seconde renferme l'exposé de mes recherches personnelles sur l'action tératogène de la trypaflavine, de l'arséniate de sodium et de l'hydrate de chloral, et une comparaison entre la puissance tératogène de ces corps et celle de la colchicine. Des conclusions générales mettent en évidence les principaux faits observés.

PREMIERE PARTIE

# Etude bibliographique sur la réalisation expérimentale de la strophosomie et de la célosomie

J'envisagerai successivement la réalisation de ces deux monstruosités.

CHAPITRE I

# Strophosomie

Cette monstruosité a été signalée à l'état spontané chez les Bovidés. Elle est caractérisée par une éventration médiane portant sur le thorax, l'abdomen et le bassin. Les parois du corps sont retournées vers le dos et contribuent avec l'amnios à former un sac fermé de toute part et à l'intérieur duquel se trouvent la tête, le cou, le bassin et la queue bien développés. Dans le sens longitudinal, le fœtus est replié de telle façon que le bassin repose sur le dos et les membres sur la nuque. Le corps de l'embryon est donc complètement retourné ; d'où le nom de strophosomes qui a été donné aux embryons présentant cette monstruosité.

La strophosomie a été décrite sous des noms divers. Gurtl l'appelle Schistosomus reflexus, Jolly la nomme Chélonisomie et Schwalbe Schizosoma reflexum.

S. Lallemand est arrivée à réaliser expérimentalement la strophosomie chez l'embryon de Poulet en déposant une goutte d'une solution de colchicine sur l'embryon à la quarante-huitième heure de l'incubation. La dose utilisée était en moyenne de cinq dix millièmes de milligramme. Dans ces conditions, la moitié environ des embryons meurent avant le cinquième jour de l'incubation, parmi les survivants la proportion des strophosomes obtenus est de 25% en moyenne. Comme la strophosomie est une monstruosité qui n'a jamais été signalée chez le Poulet pas plus à l'état spontané qu'après action expérimentale d'agents physiques ou chimiques on peut être assuré que la strophosomie a bien été déterminée par la colchicine.

Les monstres obtenus expérimentalement ont tous les caractères des monstres strophosomes spontanés des Bovidés. Corps en S, bassin sur le dos, membres sur la nuque, éventration totale portant sur le thorax, l'abdomen et le bassin, éversion des parois du corps recourbées vers la ligne médio-dorsale (la face normalement intérieure étant devenue extérieure) et formant avec l'amnios un sac renfermant l'embryon à l'exclusion de tous les organes qui sont herniés.

S. Lallemand décrit deux variétés de ces strophosomes. Les uns, symétriques, présentent des courbures du corps situées dans un même plan, les autres, asymétriques, possèdent les mêmes courbures mais sont en outre scoliotiques. Ils ont, comme les symétriques, les membres inférieurs rejetés sur le dos mais ce rejet dorsal est, en même temps, latéral, de telle manière que l'un des membres inférieurs est plus rapproché de la nuque que l'autre et que la direction des membres n'est plus parallèle au plan sagittal du corps mais plus ou moins fortement oblique. Le rectum et le cloaque qui se trouvent exactement dans ce plan sagittal chez les strophosomes symétriques forment eux aussi, avec ce plan, un angle plus ou moins ouvert suivant les cas.

Les strophosomes expérimentaux peuvent se développer jusqu'à la fin de l'incubation de même que les strophosomes spontanés des Bovidés peuvent naître à terme.

La colchicine n'a pas déterminé l'apparition de strophosomes lorsqu'elle a été déposée sur des embryons âgés de moins de 40 heures ou de plus de 68 heures.

En somme, la colchicine peut produire la strophosomie mais seulement lorsqu'on l'injecte à dose appropriée et à un stade déterminé de l'évolution embryonnaire.

CHAPITRE II

# Célosomie

La célosomie est une monstruosité caractérisée par l'absence plus ou moins complète de la paroi antérieure du tronc, entraînant la hernie des viscères que cette paroi recouvre normalement.

Cette monstruosité a été observée à l'état spontané chez l'Homme et la plupart des Mammifères. Elle est relativement rare puisque d'après Bloch et Lindfors on ne la rencontre chez l'Homme que dans la proportion de 1 sur 5.000 nouveau-nés, soit 0,02%.

Etienne Geoffroy Saint-Hilaire a décrit différents genres dans la famille des Célosomiens humains suivant que l'éventration est médiane ou latérale, qu'elle porte sur tout le tronc ou qu'elle est, au contraire, localisée au thorax ou à l'abdomen ou qu'elle est compliquée d'une absence des organes génito-urinaires ou d'un des membres thoraciques ou abdominaux.

Etienne Geoffroy Saint-Hilaire paraît être le premier auteur qui ait signalé la célosomie chez le Poulet. Beaucoup d'auteurs ont ultérieurement décrit des cas de célosomie spontanée chez cet oiseau.

La célosomie peut être obtenue chez le Poulet par des agents physiques. Dareste dit l'avoir fréquemment observée au cours de ses expériences consistant à faire développer les œufs de Poule à des températures inférieures à 38 degrés, mais comme cet auteur ne donne aucune statistique de ses résultats expéri-

mentaux ni aucune statistique des cas spontanés, il est dès lors impossible de connaître la puissance tératogène des incubations aux basses températures.

E. Wolff a obtenu expérimentalement des Poulets célosomiens à l'aide des rayons X. Au cours de ces expériences, il a constaté que l'enlèvement d'une petite partie de la coquille et son remplacement par une lame de verre peut dans certaines conditions donner naissance à des monstres et, en particulier, à des célosomiens. La cause tératogène serait, d'après cet auteur, la dessication du blastoderme, dessication qui ne serait plus à craindre après la 36e heure de l'incubation.

Trente-huit œufs ouverts entre 40 et 48 heures d'incubation n'ont, en effet, donné naissance à aucun monstre. Trente-sept œufs ouverts entre 30 et 36 heures ont donné cinq monstres dont un célosomien, soit 2,7%.

Cent vingt-sept œufs ouverts entre 10 et 16 heures, ont donné trente-huit monstres, dont dix célosomiens. Comme, sur ces cent vingt-sept œufs, dix-sept ne s'étaient pas développés la proportion de célosomiens était de 10 sur 107, soit 9,3%.

Dans ces conditions, Wolff a jugé préférable, pour étudier le rôle des rayons X dans la production de la célosomie, de pratiquer des irradiations localisées à un seul côté du corps. « Si la malformation apparaît, dit-il, régulièrement du côté où a été pratiquée l'intervention, on peut prétendre à un degré de certitude que ne donnent pas des expériences sur la célosomie bilatérale ».

La période qui paraît la plus favorable à l'intervention est comprise entre les stades 15 à 23 somites. On soumet à l'irradiation une partie de la zone des plaques latérales limitée du côté interne par le cordon de mésoderme somitique. Du côté céphalique l'irradiation peut être limitée soit au niveau du dernier somite, soit de $0^{mm}1$ à $0^{mm}3$ en arrière. La limite caudale de l'irradiation est située au niveau de la moitié antérieure du sinus rhomboïdal pour les embryons les plus jeunes, un peu en avant du bouton terminal chez les embryons de plus de 20 somites ».

« La célosomie ne devient manifeste que vers le cinquième jour. Cependant, on peut la prévoir dès la fin du troisième jour à l'aspect de la paroi latérale et ventrale du corps plus particulièrement chez les monstres unilatéraux,, ceux-ci, en effet,

sont caractérisés par une dissymétrie remarquable des deux plaques latérales ».

« Sur dix embryons soumis à l'intervention unilatérale dans les conditions qui viennent d'être précisées, six ont dépassé le sixième jour, cinq d'entre eux sont des célosomiens unilatéraux, trois autres embryons sont morts entre la fin du troisième et du cinquième jour, deux d'entre eux sont manifestement célosomiens. Sur neuf embryons qui ont suffisamment évolué, il y a donc sept célosomiens dont la malformation se présente toujours du côté où a été pratiquée l'intervention. Chez les célosomiens unilatéraux l'ouverture du tégument est nettement localisée d'un seul côté du corps. Par cette demi-fenêtre sortent tous les organes situés à son niveau, pointe du cœur, lobe droit du foie, si l'intervention a été pratiquée du côté droit ; gésier, lobe gauche du foie, anse duodénale, grande anse intestinale, extrémité des cœcums si elle a eu lieu du côté gauche ».

« Des célosomiens postérieurs (caractérisés par une ouverture médiane de la paroi ventrale postérieure à l'ombilic) ont été obtenus après irradiation de toute la région au-delà du sinus rhomboïdal d'embryons de neuf à vingt somites. Sur douze embryons opérés dans ces conditions, sept étaient nettement affectés de cette malformation, trois autres présentaient une petite fissure qui montait du cloaque vers l'ombilic, deux n'étaient pas célosomiens. Mais aucun des monstres de cette série n'a évolué au-delà du septième jour parce que la même intervention empêche l'allantoïde de se développer. »

Les résultats obtenus par Wolff montrent, en somme, qu'on peut obtenir la célosomie par une lésion localisée à une partie des plaques latérales et que cette monstruosité est bien due à un arrêt de développement localisé. Pour l'obtenir par voie chimique, il faudra donc utiliser une substance susceptible d'arrêter l'évolution de la région irradiée par Wolff mais se manifestant par son action nocive sur les autres parties de l'organisme embryonnaire.

Des tentatives ont été faites pour déterminer l'apparition de la célosomie à l'aide d'agents chimiques.

Tagand a, dans ce but, injecté à des femelles de Cobaye des extraits endocriniens divers ou de la strychnine à doses subtoxiques ; sa conclusion est la suivante : « Toutes les ten-

tatives que nous avons faites sur des femelles de Cobaye en état de gestation en vue de produire la célosomie ou toute autre anomalie ne nous ont donné aucun résultat ».

P. Ancel et S. Lallemand ont, au contraire, obtenu des résultats positifs chez l'embryon de Poulet en utilisant la colchicine.

« La célosomie chez le Poulet, disent-ils, peut, à la rigueur, être diagnostiquée dès le début du quatrième jour d'incubation, mais elle n'est d'un diagnostic sûr qu'au début du sixième jour, aussi, pour établir la fréquence d'apparition de la célosomie dans nos expériences, nous n'avons pas tenu compte des embryons morts avant le début du sixième jour de l'incubation ainsi que des embryons strophosomes. Dans ces conditions, en groupant toutes les expériences faites à des stades et avec des doses variées, il est resté 97 embryons. Sur ces 97 embryons 44 étaient célosomiens, soit une proportion de 45% ».

Comme la célosomie peut exister à l'état spontané, P. Ancel et S. Lallemand ont injecté une goutte de chlorure de sodium à 8 p. 1000, mais sans colchicine, à 67 œufs ouverts entre la quarante-cinquième et la soixantième heure de l'incubation. Ces témoins ont été prélevés entre le dixième et le quinzième jour de l'incubation et n'ont donné naissance à aucun célosomien. Les auteurs rappellent que E. Wolff, avec la même technique d'ouverture des œufs, injection en moins, n'a observé aucun monstre sur 38 œufs ouverts entre la quarantième et la quarante-huitième heure et que d'autre part sur 379 œufs ouverts entre la quarantième et la soixante-dixième heure et injectés ultérieurement avec diverses solutions, il a trouvé dix célosomiens, soit moins de 3 pour 100.

La proportion élevée de célosomiens obtenue après action de la colchicine montre que cette monstruosité est bien due à l'action de l'alcaloïde déposé sur l'embryon.

Les célosomiens obtenus diffèrent les uns des autres par l'étendue de l'éventration. Les célosomiens colchiciniques, disent P. Ancel et S. Lallemand, présentent entre eux des différences qui permettent, par comparaison avec la célosomie des strophosomes, de reconnaître trois grandes variétés de célosomie chez le Poulet. 1° La célosomie totale où tous les organes du thorax, de l'abdomen et du bassin sont herniés ; nous n'avons rencontré cette célosomie totale que chez les strophosomes ; ils la présentent tous ; 2° la célosomie supérieure caractérisée par

une hernie des organes du thorax ; 3° la célosomie moyenne caractérisée par la hernie de divers organes de l'abdomen.

Parmi les célosomiens colchiciniques, certains présentent une célosomie moyenne et supérieure, les autres montrent seulement une célosomie moyenne ; cette dernière présente, elle-même, divers degrés, au maximum on trouve herniés, outre la grande anse intestinale (fait normal jusqu'à la fin de l'incubation, hernie physiologique) l'anse duodénale, le gésier, le foie, et au minimum le gésier accompagnant la grande anse intestinale ».

En somme, injectée aux doses et aux stades où elle est susceptible de produire la strophosomie, la colchicine peut déterminer chez certains embryons de Poulet l'apparition de la célosomie.

DEUXIEME PARTIE

# RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE I

# Choix des substances à expérimenter et technique

Avant d'exposer les résultats que j'ai obtenus à l'aide de diverses substances chimiques sur le développement de l'embryon de Poulet, je consacrerai un premier chapitre à l'exposé des motifs qui ont dirigé le choix des substances à expérimenter et à la technique que j'ai utilisée.

## A. — Choix des substances à expérimenter

Depuis les travaux de Dustin et de ses élèves, on sait que la colchicine arrête au stade de métaphase les cellules en voie de mitose et que, suivant les cellules et suivant la dose utilisée, ces cellules peuvent après un certain temps achever leur division et poursuivre leur évolution normale tandis que d'autres succombent après dégénérescence picnotique de leurs noyaux. Cette action a amené Dustin à donner à la colchicine le nom de poison caryoclasique. Il y a de nombreux poisons caryoclasiques. Chodkowski cite parmi eux : l'alcool, l'érythrosine (Jolly), le benzol (Dustin), les combinaisons d'iode, zinc, mercure, bismuth et or (Zylberszac), thalium (Baumann), cobalt, nickel (Ickaviez) « Collosol Lead » (Albertini, Schmitz) qui renferment plomb et mercure ; les arsénicaux (Ickowig), le rivanol (Meyer), le moranyl

(Mayer), les saponines et les toxines de certaines bactéries : diphtérie, staphylococcies et thyphus (Do Walsche) et scarlatine (Bykowa). Le froid, lui-même, peut être facteur de caryoclasie ainsi que beaucoup de substances chimiques non citées par Chodkowski.

Dustin a décrit deux types de poisons caryoclasiques : le premier « a essentiellement pour propriété d'arrêter les divisions caryocinétiques et de provoquer un choc caryoclasique violent dans certains organes. Avec le second, l'effet caryoclasique est précédé d'une violente excitation mitotique de toutes les cellules à potentialités divisionnelles élevées ». Le premier type serait représenté par la trypaflavine et le second par les arsénicaux et la colchicine.

Dustin range dans le premier type un grand nombre de colorants d'aniline et d'acridine, de nombreux alcaloïdes et des toxines microbiennes. Dans le second type se trouveraient des corps moins nombreux à côté des arsénicaux et de la colchicine.

Cette division en deux types des poisons caryolasiques admise par de nombreux auteurs n'a pas paru justifiée à tous. C'est ainsi, par exemple, que Mangenot conclut de ses études sur les cellules végétales que dans aucun cas la colchicine n'élève le nombre des caryocinèses évalué d'après les prophases mais qu'elle les déprime, au contraire, toujours. Brues est arrivé à la même conclusion dans son étude sur la régénération du foie du Rat, de même que Bureau et Vilter dans leurs recherches sur l'Axolotl. Ils formulent comme suit leur opinion : « L'étude de la réaction colchicinique dans l'épithélium buccal de l'Axolotl réalisée dans des conditions du « ralenti pharmacodynamique » permet d'affirmer que la colchicine est dépourvue de tout pouvoir de stimulation sur la division cellulaire animale. Il s'agit d'un poison caryotrope dont l'action essentielle paraît être d'empêcher la différenciation de la figure achromatique ».

Que la division en deux groupes des poisons caryoclasiques établie par Dustin soit justifiée ou non, il n'en demeure pas moins que la propriété caryoclasique est une propriété commune à de nombreux toxiques. Pour savoir s'il existait une relation entre le pouvoir caryoclasique et la production de la strophosomie, j'ai tout d'abord choisi un représentant de chacun des deux types décrits par Dustin en vue d'une comparaison

entre leur action tératogène et celle de la colchicine. Ces deux corps sont la trypaflavine et l'arséniate de sodium.

Parmi les corps caryoclasiques, j'en ai encore choisi un autre, le chloral dont l'action sur les cellules, comparée à celle de la colchicine, a été étudiée par divers auteurs .

D'après Dustin, l'action de la colchicine se manifeste au niveau des cellules qui au moment de l'injection étaient en état d'imminence caryocinétique. Les figures de division présentent les caractères suivants : chromosomes tassés en une plaque équatoriale très serrée, absence de figure achromatique, protoplasma clair, hyalin, très turgescent. Ces mitoses restent bloquées à la métaphase, elles peuvent, après un repos plus ou moins prolongé (48 heures), subir trois évolutions. *a*) Destruction picnotique et cytolyse ; *b*) reconstitution d'une figure achromatique et cytodiérèse normale ; *c*) reconstitution d'une figure polycentrique et formation d'un noyau monstrueux polyploïdique sans plasmodiérèse.

D'autres corps se sont montrés susceptibles de produire des actions semblables, tels sont, par exemple, l'acénaphtène, le naphtalène, le phénylurétane et le chloral. Ces exemples suffisant à montrer que comme le remarque Lefèvre « le poison cytotoxicologique de la colchicine ne peut être considéré comme spécifique ».

En ce qui concerne le chloral, ce corps et la colchicine exercent sur les mitoses des actions comparables si l'on en juge par les travaux de Nemec, Sokomura, Van Regenorter sur le chloral et ceux de Dustin et ses élèves, de Gavaudan, de Mangenot sur la colchicine.

Le chloral et la colchicine : 1° modifient l'appareil achromatique ; 2° provoquent une certaine contraction des chromosomes parfois accompagnée de figures caractéristiques de disjonction des paires ; 3° déterminent la formation de cloisons anormales.

Cependant Garrigues qui a étudié l'action du chloral et de la colchicine sur les racines de Vicia faba conclut que ces deux corps exercent sur le noyau des actions profondément différentes. D'après cet auteur, la colchicine influe sur le métabolisme sans altérer la structure cellulaire si le traitement n'est pas prolongé à l'excès. Le chloral, au contraire, modifie et finit par bouleverser la structure du noyau.

« La colchicine, comme l'a montré Mangenot, provoque l'augmentation du volume nucléaire avec synthèse de chromatine, tandis que le chloral, quelle que soit la concentration, n'exerce aucune action semblable sur le noyau. »

« Le chloral exerce sur le cours de la mitose déjà déclenchée une action comparable à la colchicine, c'est-à-dire qu'il inhibe le fuseau et empêche la constitution d'une plaque équatoriale puis la séparation des chromosomes-fils, mais il y a plus ; il semble que le chloral ne permette pas aux noyaux interphasiques d'entrer en prophase. »

La colchicine, la trypaflavine, l'arséniate de soude et le chloral sont donc des corps caryoclasiques dont l'action sur les cellules possède des caractères communs mais n'apparaît pas cependant identique. Il est dès lors possible que les actions tératogènes de ces divers corps ne soient pas non plus identiques ; les résultats obtenus récemment par Gal dans son étude de l'action du cacodylate de soude et de la colchicine sur différentes hydrogénases sont d'accord avec cette hypothèse. « Le problème de l'action des poisons caryoclasiques, dit l'auteur peut être considéré sous trois angles différents : au point de vue chimique, biochimique ou pathologique, ce dernier étant intimement lié au problème fondamental de la cancérologie ». Il conclut de ses recherches :

1° Le cacodylate de soude augmente l'activité de la déshydrogénase succinique du tissu musculaire de Bœuf, tandis que la colchicine dans les mêmes conditions n'exerce aucune influence.

2° Le cacodylate de soude n'a aucun effet inhibiteur sur les déshydrogénases succinique, citrique et lactique, ni dans le tissu musculaire frais broyé de Bœuf, ni dans le foie de Rat. Dans les mêmes conditions, comme l'a observé Gyorgyi, l'arséniate de soude agit violemment.

3° La colchicine n'a aucune influence inhibitrice sur la déshydrogénase succinique (ni en tissu musculaire, ni hépatique) mais gêne l'activité des déshydrogénases lactique et citrique.

4° La différence d'action de l'As suivant sa valence est démontrée.

5° Ni le cacodylate, ni la colchicine ne mettent obstacle à la déshydrogénation du glucose ou du glycogène dans le tissu hépatique de Rat.

Ces différences d'action mises en évidence par Gal dans l'action chimique de deux corps caryoclasiques rendent vraisemblable que leur action tératogène n'est pas non plus exactement la même. C'est, en effet, ce que montrent les résultats expérimentaux que je vais exposer.

## B. — Technique

Désirant obtenir des résultats comparables à ceux obtenus par Mme Lallemand avec la colchicine, j'ai suivi la technique utilisée par cet auteur. L'œuf étant arrivé à la quarante-huitième heure de l'incubation, une fenêtre est pratiquée dans l'œuf et la solution toxique est déposée sur l'embryon à l'aide d'une pipette débitant 20 gouttes au centimètre cube. La fenêtre est faite immédiatement avant l'injection. L'œuf placé sur un support, on pratique dans la coquille, sur une face latérale, un petit orifice suffisant pour permettre l'introduction de la pointe d'une pipette effilée, à l'aide de laquelle on retire deux centimètres cubes d'albumine environ. On fait ensuite exécuter à l'œuf un mouvement de rotation jusqu'à ce que la petite perforation soit située sur la face supérieure. On agrandit l'orifice de façon à lui donner un diamètre de 1,5 centimètre environ. On constate que l'embryon a un développement normal et qu'il ne présente aucune malformation ; dans ce cas, on dépose sur lui la solution toxique, dans le cas contraire on l'élimine. Dès que cette solution est déposée, on ferme l'orifice à l'aide d'une lamelle de verre lutée à la paraffine et on remet l'œuf à la couveuse.

CHAPITRE II

# Etude de divers agents tératogènes

Je rapporterai successivement, dans ce chapitre, les résultats que j'ai obtenus en expérimentant avec la trypaflavine, l'arséniate de sodium et l'hydrate de chloral. Pour chacun d'eux j'ai, tout d'abord, utilisé une solution à 1 p. 1000. La toxicité de la trypaflavine et de l'arséniate de sodium m'ont conduit ensuite à employer des doses plus faibles tandis que celle de l'hydrate de chloral m'a, au contraire, obligé à faire appel à des doses plus fortes.

## A. — La trypaflavine comme agent tératogène

La trypaflavine est une matière colorante dérivée de l'acridine, c'est le chlorhydrate du chlorure de 3-6 diamino 10 méthylacridinium. Les solutions de trypaflavine ont été faites dans de l'eau distillée ou dans du chlorure de sodium à 8 p. 1000. Ces deux variétés de solutions ont été faites parce que d'après Browning l'action antiseptique de la trypaflavine serait nettement accrue lorsqu'elle est en solution dans le sérum.

50 mg. de trypaflavine ont été dissous dans 25 $cm^3$ d'eau bouillante retirée du feu. La dissolution est totale ; on la complète à 50 cc. : on obtient ainsi une solution à 1 p. 1000 qu'on laisse refroidir pendant une heure et à partir de cette solution-

mère on prépare ensuite la solution que l'on injecte immédiatement.

Les solutions utilisées ont été de 1/1000, 1/2000, 1/5000, 1/7,500, 1/10000. A la quarante-huitième heure de l'incubation une goutte de ces solutions a été déposée sur l'embryon avec une pipette débitant vingt gouttes au centimètre cube.

Les doses de trypaflavine étaient donc de :

| | | |
|---|---|---|
| pour la solution à | 1 p. 1000..... | 0 mg. 05 |
| — | 1 p. 2000..... | 0 mg. 025 |
| — | 1 p. 5000..... | 0 mg. 010 |
| — | 1 p. 7500..... | 0 mg. 0075 |
| — | 1 p. 10000..... | 0 mg. 005 |

Le tableau 1 montre les résultats obtenus.

Avec les solutions à 1 p. 1000 et 1 p. 2000 tous les embryons sont morts avant le début du sixième jour de l'incubation. Avec la solution à 1 p. 5000, sur 55 embryons en expérience, trente-trois sont morts avant le début du sixième jour de l'incubation ; sur les vingt-deux restant, onze sont devenus célosomiens, soit 50%.

Avec la solution à 1 p. 7500 sur soixante-sept embryons en expérience, vingt-quatre sont morts avant le début du sixième jour ; sur les quarante-trois restant, vingt-huit sont devenus célosomiens, soit 65,1%.

Enfin, avec la solution à 1 p. 10000, sur vingt-cinq embryons en expérience, deux sont morts avant le sixième jour ; sur les vingt-trois restant, onze sont devenus célosomiens, soit 47,8%.

Si l'on groupe toutes ces expériences, on voit que sur 164 œufs mis en expérience, soixante-seize sont morts avant le début du sixième jour et que sur les quatre-vingt-huit restant, cinquante sont devenus célosomiens, soit une proportion de 59%. Aucun de ces 164 embryons n'est devenu strophosome.

La puissance tératogène de la trypaflavine ne m'a pas paru présenter de différence lorsqu'elle est en solution dans l'eau ou dans le chlorure de sodium à 8 °/₀₀.

La conclusion à tirer de ces expériences sera discutée au chapitre III mais, étant donné la forte proportion de célosomiens obtenus, il apparaît immédiatement que la trypaflavine est capable de déterminer la célosomie et pas la strophosomie.

## TABLEAU I

### Puissance tératogène de la trypaflavine à diverses concentrations

| Titre des solutions | Nombre d'œufs en expérience | Morts avant le début du 6e jour | Morts après le début du 6e jour | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Normaux | Célosomiens |
| 1/1000 | 9 | 9 | 0 | 0 |
| 1/2000 | 8 | 8 | 0 | 0 |
| 1/5000 | 12 | 6 | 3 | 3 |
| 1/5000 | 12 | 6 | 3 | 3 |
| 1/5000 | 17 | 13 | 1 | 3 |
| 1/5000 | 14 | 8 | 4 | 2 |
| 1/7500 | 10 | 4 | 1 | 5 |
| 1/7500 | 6 | 3 | 1 | 2 |
| 1/7500 | 10 | 4 | 4 | 2 |
| 1/7500 | 7 | 0 | 3 | 4 |
| 1/7500 | 20 | 8 | 2 | 10 |
| 1/7500 | 14 | 5 | 4 | 5 |
| 1/10000 | 11 | 0 | 8 | 3 |
| 1/10000 | 14 | 2 | 4 | 8 |

## B. — L'arséniate de Sodium comme agent tératogène

L'arséniate de Sodium utilisé est le sel officinal $AsO^4 Na^2H, 7 H^2O$ ; les solutions ont été faites dans l'eau distillée. La quantité de solution d'arséniate injecté dans l'œuf a été d'une goutte obtenue avec une pipette donnant 20 gouttes au centimètre cube ; les doses étaient les suivantes :

| | | |
|---|---|---|
| pour la solution à | 1/1000..... | 0 mg. 050 |
| — | 1/1500..... | 0 mg. 0375 |
| — | 1/2000..... | 0 mg. 025 |
| — | 1/4000..... | 0 mg. 0125 |
| — | 1/5000..... | 0 mg. 01 |
| — | 1.7500..... | 0 mg. 0075 |
| — | 1/10000..... | 0 mg. 005 |

Les doses fortes de 50 à 37 millièmes de milligramme ont amené la mort des embryons avant le sixième jour et n'ont pas donné de célosomiens. Les doses faibles de 7 à 5 millièmes de milligramme n'ont causé la mort d'aucun embryon avant le sixième jour et n'ont déterminé l'apparition d'aucun célosomien.

Les résultats obtenus ont été réunis dans le tableau II.

## TABLEAU II

### Puissance tératogène de l'arséniate de sodium à diverses concentrations

| Titre des solutions | Nombre d'œufs en expérience | Morts avant le début du 6e jour | Morts après le début du 6e jour | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Normaux | Célosomiens |
| 1/1000 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| 1/1500 | 13 | 12 | 1 | 0 |
| 1/2000 | 8 | 5 | 2 | 1 |
| 1/4000 | 5 | 2 | 1 | 2 |
| 1/4000 | 8 | 2 | 3 | 3 |
| 1/4000 | 9 | 4 | 3 | 2 |
| 1/4000 | 12 | 6 | 3 | 3 |
| 1/5000 | 12 | 3 | 6 | 3 |
| 1/5000 | 10 | 7 | 0 | 3 |
| 1/7500 | 9 | 0 | 9 | 0 |
| 1/10000 | 9 | 0 | 9 | 0 |

Les doses moyennes voisines de dix millièmes de milligramme sont celles qui apparaissent les meilleures pour déterminer la célosomie.

Sur cinquante-six embryons injectés avec une solution à 1 p. 4000 ou 1 p. 5000, vingt-quatre œufs, soit 42,8%, sont morts avant le début du sixième jour ; parmi les trente-deux survivants, seize ont donné des embryons normaux, et seize ont donné des célosomiens, soit 50%. Aucun strophosome n'a été obtenu.

La proportion très élevée de célosomiens démontre l'action tératogène de l'arséniate de sodium et nous amène à la conclusion qu'il peut déterminer l'apparition de la célosomie, mais pas celle de la strophosomie.

## C. — L'Hydrate de chloral comme agent tératogène

Les solutions d'hydrate de chloral ont été préparées extemporanément pour éviter une acidification.

Les premiers essais ont été faits avec une solution à 1 p. 1000 dont une goutte a été déposée sur l'embryon arrivé à la quarante-huitième heure de l'incubation, la pipette utilisée à cet effet débitant 20 gouttes au centimètre cube. La dose était donc de 0 mg. 05. Tous les embryons ont dépassé le sixième jour et aucun d'eux n'a présenté de malformations.

Sur dix-neuf œufs ayant reçu une goutte de la solution à 1 p. 500 (dose 0 mg. 1), un est mort avant le début du sixième jour, parmi les survivants se trouvent deux célosomiens, soit 12,5%.

Avec une goutte de la solution à 1 p. 100 (dose 0 mg. 5), deux œufs sur vingt-deux n'ont pas atteint le sixième jour, quatre célosomiens sont apparus parmi les survivants (25%).

Une goutte de la solution à 1 p. 50 (dose 1 mg.), a tué un œuf sur vingt-et-un avant le sixième jour et fourni quatre célosomiens sur vingt survivants, soit 20%.

La dose de 2 mg. obtenue avec une goutte de la solution à 1 p. 25 n'a permis qu'à quatorze œufs sur vingt-deux de dépasser le cinquième jour et fait apparaître parmi eux cinq célosomiens (35,7%).

Les essais de doses plus élevées n'ont pas été faits en augmentant la concentration, de peur d'un effet caustique. Ces doses élevées ont été obtenues en augmentant le nombre des gouttes. Je me suis, au préalable, assuré qu'au stade de 48 heures on peut déposer sur l'embryon un demi-centimètre cube d'eau distillée ou de chlorure de sodium à 8 p. 1000, (soit 10 gouttes) sans modifier l'évolution de l'embryon.

La dose de 4 mg. (2 gouttes de la solution à 1 p. 25), introduite dans dix-huit œufs en a tué neuf avant le sixième jour et a donné sept célosomiens parmi les survivants.

Trois gouttes de la solution à 1 p. 25 (dose 6 mg.), a tué neuf œufs sur quinze avant le début du sixième jour de l'incubation et a fait apparaître cinq célosomiens.

Avec la dose de 8 mg. obtenue par injection de 4 gouttes de la solution à 1 p. 25, sur onze œufs mis en expérience, dix sont morts avant le début du sixième jour, le dernier est mort le septième jour célosomien supérieur et moyen.

Enfin, avec la dose de 10 mg. (5 gouttes de la solution à 1 p. 25), les six œufs mis en expérience sont tous morts avant le début du sixième jour (cinq au troisième et un au quatrième).

Le tableau III résume les résultats obtenus pour chaque expérience. On voit, en somme, que comme les corps précédemment étudiés, l'hydrate de chloral peut produire la célosomie, mais est incapable de déterminer la formation d'embryons strophosomes.

## TABLEAU III

### Puissance tératogène de l'Hydrate de chloral à diverses concentrations

| Doses en mg. | Nombre d'œufs en expérience | Morts avant le début du 6e jour | Morts après le début du 6e jour | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Normaux | Célosomiens |
| 0,05 | 12 | 0 | 12 | 0 |
| 0,1 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| 0,1 | 16 | 1 | 14 | 1 |
| 0,5 | 22 | 2 | 16 | 4 |
| 1 | 5 | 0 | 4 | 1 |
| 1 | 16 | 1 | 12 | 3 |
| 2 | 14 | 5 | 6 | 3 |
| 2 | 8 | 3 | 3 | 2 |
| 4 | 5 | 2 | 1 | 2 |
| 4 | 13 | 7 | 1 | 5 |
| 6 | 6 | 4 | 1 | 1 |
| 6 | 9 | 5 | 0 | 4 |
| 8 | 11 | 10 | 0 | 1 |
| 10 | 6 | 6 | 9 | 0 |

CHAPITRE III

# Comparaison entre les actions tératogènes de la colchicine, la trypaflavine, l'arséniate de sodium, et l'hydrate de chloral sur l'embryon de Poulet

Deux faits essentiels apparaissent à la suite de mes expériences : la strophosomie peut être produite par la colchicine mais pas par la trypaflavine, l'arséniate de sodium ou l'hydrate de chloral, tandis que tous ces corps peuvent produire la célosomie. Nous discuterons ces deux faits successivement.

## A. — Production expérimentale de la Strophosomie

S. Lallemand a suivi avec P. Ancel le développement des embryons strophosomes, à la suite du dépôt d'une solution de colchicine sur des embryons arrivés à la quarante-huitième

heure de l'incubation. D'après ces auteurs, le caractère précoce spécifique de la strophosomie ne peut guère être décelé avant la soixante-dix-huitième heure de l'incubation sur le vivant, mais il est déjà très net sur coupe à la soixante-douzième heure. Ce caractère consiste en une courbure anormale de l'extrémité caudale de l'embryon. Cette extrémité, qui se recourbe normalement vers le ventre au voisinage de la soixante-cinquième heure de l'incubation, se recourbe au contraire vers le dos chez les fœtus strophosomes. Les parties terminales du tube nerveux et de la chorde et le renflement caudal sont rejetés sur le dos. La membrane cloacale se reconnaît sur le dos de ce renflement et l'intestin enveloppe la partie caudale incurvée ; il pousse caudalement un petit diverticule qui est l'ébauche de l'allantoïde, celle-ci est donc caudale dès l'origine et non plus ventrale comme normalement.

La coudure anormale qui est la cause de la strophosomie, apparaît donc très tôt dans le cours du développement et l'on peut dire que la réaction strophosomique de la colchicine est une réaction précoce, puisqu'elle est obtenue vingt-quatre heures après l'introduction de la colchicine dans l'œuf.

L'examen des embryons sur lesquels j'ai déposé de la trypaflavine, de l'arséniate de sodium ou de l'hydrate de chloral a été fait matin et soir, aucun d'entre eux ne m'a montré cette coudure anormale de l'extrémité caudale sur le dos, la lésion génératrice de cette courbure n'a jamais été produite comme par la colchicine. La réaction strophosomique n'est donc pas une réaction banale, qui peut être obtenue à un stade donné par une substance toxique quelconque.

Le nombre des corps que j'ai étudiés est trop restreint pour qu'il me soit possible d'aborder la question des rapports existant entre le pouvoir de la colchicine de produire des strophosomes et sa constitution chimique. Mais il est évident que le caractère commun à tous ces corps : la caryoclasie ne peut entrer en ligne de compte.

On peut donc tirer de mes expériences la conclusion que la réaction strophosomique de la colchicine n'est pas due à ce que cet alcaloïde est un poison caryoclasique.

## B. — Production expérimentale de la Célosomie

Contrairement à la strophosomie, la célosomie a été produite par tous les corps dont j'ai étudié l'action tératogène.

Dans leurs recherches sur l'action tératogène de la colchicine, P. Ancel et S. Lallemand ont observé sur certains embryons dans les heures qui suivent l'injection, une lordose sous-cardiaque plus ou moins accentuée ; vingt-quatre heures après l'injection (soixante-douzième heure de l'incubation) on peut, disent-ils, diviser les embryons en quatre catégories : 1° les morts dont la plupart sont fortement lordosiques ; 2° les embryons lordosiques dont l'extrémité caudale est renflée en moignon et paraît plus ou moins nettement recourbée sur le dos ; 3° des embryons lordosiques dont l'extrémité caudale est recourbée sous le ventre ; 4° des embryons normaux.

Si l'on suit l'évolution des embryons lordosiques, on constate que ceux de la deuxième catégorie donnent, en général, naissance à des strophosomes et ceux de la troisième à des célosomiens.

Les futurs célosomiens présentent donc très précocement une courbure anormale, constituée par une lordose sous-cardiaque plus ou moins accentuée. Les auteurs l'ont vue apparaître chez certains embryons cinq heures après avoir déposé sur l'embryon la goutte de colchicine.

Dans mes expériences faites avec la trypaflavine, l'arséniate de sodium et l'hydrate de choral, j'ai aussi observé dans le jour qui suit l'injection toxique l'apparition de cette lordose sous-cardiaque chez un certain nombre d'embryons qui dans la suite sont devenus célosomiens. Il convient cependant de remarquer que tous les embryons lordosiques ne deviennent pas célosomiens et que certains embryons qui ne présentent pas de lordose à la soixante-douzième heure de l'incubation peuvent devenir célosomiens. D'autre part, on peut constater cette lordose sous-cardiaque chez des embryons auxquels n'a été faite aucune injection. Si l'on suit l'évolution de ces embryons on voit que certains d'entre eux deviennent célosomiens. La célosomie spontanée peut donc comme la célosomie expérimentale débuter par une lordose sous-cardiaque. Le nombre très restreint des célosomiens spontanés par comparaison avec celui des célosomiens obtenus avec les substances expérimentées

dans ce travail, permet à lui seul d'affirmer que ses substances déterminent bien les lordoses sous-cardiaques suivies de célosomie, mais il est un autre fait qui permet d'établir une discrimination entre les célosomiens spontanés et les célosomiens expérimentaux. Lorsqu'on ouvre des œufs mis en incubation pendant 48 heures, on constate parfois que certains d'entre eux sont nettement en retard dans le développement sans cependant présenter aucune anomalie de forme. Si l'on suit l'évolution de ces œufs on constate que certains d'entre eux se développent tout à fait normalement, tandis que chez d'autres apparaît la lordose sous-cardiaque et plus tard la célosomie. Inversement on peut constater que les œufs ouverts après 48 heures d'incubation et qui renferment des embryons ayant atteint un développement normal pour ce temps d'évolution avec une forme normale ne présentent pas dans la suite de lordose sous-cardiaque et ne deviennent pas célosomiens si on ne dépose sur eux aucune substance toxique. D'où la nécessité, pour éviter la célosomie spontanée, de n'expérimenter les substances chimiques que sur des embryons ne présentant aucune anomalie de la forme et aucun retard net de développement. Dans ces conditions, aucun embryon ne devient célosomien si après avoir ouvert l'œuf à la quarante-huitième heure de l'incubation on ne dépose sur l'embryon aucun liquide ou seulement un liquide dépourvu de toxicité. Les expériences de Wolff et celles d'Ancel et Lallemand que j'ai signalées plus haut en fournissent la preuve ; elle est aussi donnée par certaines de mes expériences dans lesquelles des doses faibles d'arséniate de sodium et de chloral ont été injectées : une goutte d'arséniate de sodium à 1 p. 7.500 et 1 p. 10.000 n'a, en effet, donné naissance à aucun célosomien et il en a été de même après l'injection d'une goutte d'hydrate de chloral à 1 p. 1000.

Mes expériences n'étant faites que sur des embryons normalement développés, montrent que la colchicine, la trypaflavine, l'arséniate de sodium, l'hydrate de chloral sont des corps qui possèdent tous la propriété de faire apparaître dans les conditions expérimentales décrites plus haut, une lordose habituellement suivie de célosomie.

La puissance tératogène célosomique des trois corps que j'ai étudiés étant démontrée, il reste à comparer ces corps entre eux à ce point de vue et à chercher tout d'abord quelle est pour chacun d'eux la meilleure dose tératogène.

J'ai précédemment établi la proportion des célosomiens obtenus dans mes expériences en ne tenant compte que des embryons qui ont dépassé le sixième jour de l'incubation, c'est-à-dire qui sont arrivés à un stade où le diagnostic de la célosomie ne risque pas d'être erroné. Les résultats ont mis en évidence la puissance tératogène des corps étudiés en même temps que leur puissance toxique. Mais lorsqu'il s'agit d'établir la meilleure dose tératogène, la proportion des célosomiens obtenus doit être établie en tenant compte de tous les œufs dans lesquels a été faite l'injection du corps mis en expérience. Ne sont éliminés des calculs que les œufs qui après 48 heures d'incubation, n'ont pas reçu cette injection parce qu'ils n'étaient pas fécondés ou présentaient un retard net de développement ou une anomalie quelconque de la forme. Ces œufs sont relativement nombreux, d'après mes expériences et une série de celles de M^me^ Lallemand ils étaient au nombre de 184 sur 865 œufs, soit 21,2%.

Le tableau IV montre la puissance tératogène de diverses doses des trois corps que j'ai étudiés.

On voit que la dose tératogène optima est de cinq millièmes de milligramme pour la trypaflavine, de douze millièmes de milligrammes pour l'arséniate de sodium et de 4 milligrammes pour l'hydrate de chloral.

## TABLEAU IV

### Puissance tératogène comparée de la trypaflavine, l'arséniate de sodium et l'hydrate de chloral

| Substances | Doses en mg. | Nombre d'œufs injectés | Nombre de célosomiens | % de célosomiens |
|---|---|---|---|---|
| Trypaflavine | 0,01 | 55 | 11 | 28,1 |
| — | 0,0075 | 67 | 28 | 41,7 |
| — | 0,005 | 25 | 11 | 44 |
| Arséniate de sodium | 0,025 | 8 | 1 | 12,5 |
| — | 0,0125 | 34 | 10 | 29,4 |
| — | 0,01 | 22 | 6 | 27,2 |
| Hydrate de chloral | 0,1 | 19 | 1 | 10,5 |
| — | 0,5 | 22 | 4 | 18,1 |
| — | 1 | 21 | 4 | 19 |
| — | 2 | 22 | 5 | 22,7 |
| — | 4 | 18 | 7 | 38,8 |
| — | 6 | 15 | 5 | 33,3 |
| — | 8 | 11 | 1 | 9 |

La dose tératogène optima est donc très variable suivant les corps, elle apparaît en relation avec leur puissance toxique. La proportion d'embryons morts avant le début du sixième jour à la suite de l'injection d'une substance toxique à la quarante-huitième heure de l'incubation peut servir à mesurer la puissance toxique de cette substance. Si l'on nomme dose toxique optima la plus petite dose qui tue dans ce laps de temps 100 % des embryons injectés, on voit que cette dose toxique optima varie dans le même sens que la dose tératogène optima pour les trois corps que j'ai étudiés. Cette dose toxique est, en effet, de vingt-cinq millièmes de milligramme pour la trypaflavine, de cinquante millièmes de milligramme pour l'arséniate de sodium et de dix milligrammes pour l'hydrate de chloral. Plus la dose toxique est faible, plus est faible aussi la dose tératogène ; cependant les écarts entre les doses toxiques optima des trois corps étudiés et entre leurs doses tératogènes optima ne sont pas les mêmes pour tous ainsi qu'il résulte de la comparaison du tableau IV avec le tableau V qui indique le pour cent d'embryons morts avant le sixième jour de l'incubation à la suite d'injections de différentes doses de ces corps, c'est-à-dire leur puissance toxique.

La puissance tératogène varie donc dans le même sens que la puissance toxique, mais pas dans les mêmes proportions pour les trois substances étudiées.

Le tableau V met aussi en évidence les différences individuelles qui existent entre les embryons dans leur sensibilité aux substances toxiques. Bien qu'aient été éliminés de l'expérience tous les œufs qui n'étaient pas normalement développés à la quarante-huitième heure de l'incubation, immédiatement avant l'injection, une dose de trypaflavine ou d'arséniate de sodium cinq fois plus faible que la dose toxique optima est encore mortelle en cinq jours pour certains embryons, tandis que pour d'autres elle n'est même pas tératogène. Pour le chloral, une dose de 0 mg. 1, cent fois plus faible que la dose toxique optima (10 mg.) s'est encore révélée mortelle pour 5,2% des embryons.

## TABLEAU V

### Puissance toxique comparée de l'Hydrate de chloral, de l'Arséniate de sodium et de la Trypaflavine

*Proportion (en %) d'embryons morts avant le début du 6e jour*

| Doses en mg. | Hydrate de chloral | Arséniate de sodium | Trypaflavine |
|---|---|---|---|
| 10 | 100 | | |
| 8 | 90,9 | | |
| 6 | 60 | | |
| 4 | 50 | | |
| 2 | 36,3 | | |
| 1 | 4,7 | | |
| 0,5 | 9 | | |
| 0,1 | 5,2 | | |
| 0,05 | 0 | 100 | |
| 0,025 | | 62,5 | 100 |
| 0,0125 | | 48 | |
| 0,01 | | 40 | 60 |
| 0,0075 | | 0 | 35,8 |
| 0,005 | | 0 | 8 |

## C. — Mécanisme de l'action tératogène des substances chimiques

Mes résultats expérimentaux m'amènent ainsi à cette conclusion que des corps capables de produire la célosomie sont incapables de donner naissance à des monstres strophosomes. La lésion organique primitive qui détermine l'apparition de la strophosomie n'est donc pas la même que celle qui provoque l'apparition de la célosomie et, au point de vue de la tératogénie, les auteurs ont tort de considérer les monstres strophosomes comme une variété de monstres célosomiens. Cette manière de voir se soutient en se plaçant au simple point de vue anatomique, l'éventration avec hernie des organes existant chez les strophosomes comme chez les célosomiens, mais elle perd toute valeur si l'on se place au point de vue de la tératologie causale.

La réalisation de la strophosomie par une substance chimique nécessite une sensibilité spéciale d'une région de l'embryon vraisemblablement localisée dans la région caudale, tandis que la réalisation de la célosomie nécessite une sensibilité spéciale des lames latérales des régions dorsale ou lombaire ; les résultats que j'ai obtenus montrent que la sensibilité spéciale de la région caudale n'existe que pour la colchicine parmi les corps que j'ai étudiés, tandis que celle des lames latérales existe pour tous, y compris la colchicine elle-même.

De ces résultats, il ressort que les monstruosités ne sont pas dues à des déficiences organiques variables suivant les embryons, déterminées par leur constitution individuelle et mises en évidence par de mauvaises conditions d'incubation. Dareste, à la suite de ses longues recherches de tératologie expérimentale, était cependant arrivé à cette conclusion, ainsi que ses successeurs.

Après avoir utilisé comme moyen tératogène l'abaissement ou l'élévation prolongés de la température d'incubation (en dessous de 35 ou au-dessus de 40°), l'échauffement inégal de la coquille, le vernissage complet ou partiel de la coquille, les secousses imprimées aux œufs par une machine (tapoteuse), il écrivait : « Les méthodes tératogéniques, quelques diverses qu'elles soient, agissent toujours de la même manière ; c'est pourquoi non seulement je n'ai pas cherché à les multiplier

en imaginant des méthodes nouvelles ; mais j'ai fini par me borner à l'emploi d'une seule, la plus facile et la plus sûre, celle qui consistait à produire les anomalies par l'emploi de températures un peu supérieures ou un peu inférieures à celles qui donnent l'évolution normale ».

« Il semble beaucoup plus difficile de comprendre comment une même cause tératogénique agissant simultanément sur des œufs placés dans les mêmes conditions ne produit pas toujours les mêmes anomalies, en d'autres termes je suis sûr, en agissant d'une certaine façon de produire une monstruosité quelconque, tandis que je ne puis pas produire une monstruosité déterminée ».

« L'obstacle que nous rencontrons, que nous rencontrerons toujours en physiologie, c'est le fait de l'individualité de l'être vivant. Il domine toutes les études de tératogénie ».

Les conclusions de Dareste n'avaient trait qu'à l'action des agents physiques auxquels l'auteur avait fait exclusivement appel dans ses expériences.

Etudiant l'action de substances chimiques très variées : alcool, éther, ammoniaque, chloroforme, nicotine, strychnine, acide cyanhydrique, toxines, microbiennes etc... Féré arriva à la même conclusion. Il en a été de même pour Reese à la suite des expériences où il soumit des œufs à l'action des narcotiques. Stockard a, de son côté, cherché à vérifier si certaines substances toxiques (alcool, éther) ne déterminaient pas des monstruosités d'un type déterminé, il est arrivé, lui aussi, à une conclusion négative.

Il apparaissait à la suite de tous ces travaux et de ceux d'Alsop de Riddle, de Bohn, Schmidt, Baldwin, Higgins et Sheard, Pasquini et Meldolesi, Corbella, Essenberg, que la réalisation des monstres était due à une cause, physique ou chimique, capable de diminuer la vitalité du germe et que cette diminution de vitalité se manifestait par un arrêt ou une diminution de rapidité dans le développement d'une région embryonnaire constitutionnellement déficiente. Celle-ci variait suivant les individus et aussi suivant le stade embryonnaire. La nature de l'agent tératogène était sans importance, chacun d'eux étant capable de produire toutes les monstruosités.

La réalisation de la strophosomie à l'aide de la colchicine obtenue par M^me^ S. Lallemand a jeté un jour nouveau sur la tératogénie. En effet, si toutes les monstruosités étaient dues à une déficience organique localisée, il est évident qu'on ne

pourrait faire apparaître à l'aide d'une substance chimique que des monstruosités existant à l'état spontané. Le fait que la strophosomie n'existe jamais à l'état spontané chez le Poulet suffit donc à montrer que la colchicine agit électivement sur une région du germe qui n'est jamais déficiente dans les conditions normales. Les résultats que j'ai obtenus montrant que la trypaflavine, l'arséniate de sodium, le chloral sont incapables de produire la strophosomie confirment ce fait qu'il existe des substances chimiques capables de réaliser électivement des monstruosités déterminées.

En ce qui concerne la célosomie, comme toutes les substances utilisées se sont montrées capables de la produire, il ne peut plus s'agir ici d'action spécifique. Il faut admettre que la région lésée par les substances chimiques est, au stade où elles ont été expérimentées, plus sensible que toutes les autres aux substances toxiques, les différences individuelles ne faisant que réduire ou augmenter cette sensibilité.

Une substance chimique pourrait donc agir de deux manières pour produire un effet tératogène :

1° Par une action toxique générale se manifestant par l'arrêt de développement de la région embryonnaire la plus sensible à tous les agents susceptibles de diminuer la vitalité de l'embryon. Action non spécifique pouvant être obtenue avec la plupart des agents physiques ou chimiques.

2° Par une action toxique spécifique due à la constitution chimique du corps introduit dans l'organisme.

Un même corps pourrait manifester simultanément ces deux actions, c'est ainsi que la colchicine déterminerait l'apparition de la strophosomie par son action spécifique et celle de la célosomie par son action toxique générale.

CHAPITRE IV

# Conclusions générales

Les principales conclusions qui me paraissent devoir être tirées de mes résultats expérimentaux sont les suivantes :

1° La strophosomie qui peut être obtenue chez l'embryon de Poulet à l'aide de la colchicine n'apparaît plus si l'on remplace la colchicine par la trypaflavine, l'arséniate de sodium ou le chloral.

2° Ces trois derniers corps étant des substances caryoclasiques comme la colchicine, celle-ci ne doit donc pas son action tératogène strophosomique à son pouvoir caryoclasique.

3° La réalisation d'embryons strophosomes à l'aide de la colchicine apparaît comme une action spécifique de cet alcaloïde sur une région déterminée de l'embryon. La sensibilité particulière que cette région manifeste pour la colchicine n'existe pas pour les autres substances chimiques expérimentées.

4° La célosomie peut être obtenue par action sur l'embryon de Poulet au stade de 48 heures d'incubation, de la colchicine, la trypaflavine, l'arséniate de sodium et le chloral.

5° Tandis que la strophosomie apparaît comme une réaction spécifique de l'embryon de Poulet à une substance chimique, la célosomie apparaît au contraire comme une réaction banale,

l'arrêt de développement cause de cette monstruosité affectant une région qui paraît sensible à l'action de corps chimiquement très différents les uns des autres.

6° Ces résultats permettent de comprendre pourquoi la célosomie existe et que la strophosomie n'existe pas à l'état spontané chez le Poulet et aussi pourquoi les agents physiques agissant sur l'œuf entier ont pu donner naissance à des monstres célosomiens et jamais à des strophosomes.

■

Vu, Strasbourg, le 15 février 1940.

*Le Président du Jury,*

CHARLES LAPP.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 17 février 1940,

*Le Doyen délégué de la Faculté de Pharmacie,*

CHARLES LAPP.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Strasbourg, le 19 février 1940.

*Le Recteur de l'Académie,*

*Président du Conseil de l'Université.*

Pour le Recteur : *le Vice-Président du Conseil de l'Université,*

A. DANJON.

# Auteurs cités


Alsop Fl.-M. The effect of anormal températures upon the developing nervous system in the Chick embryo. *Anat. Rec. t.* 15, p. 307, 1919.

Ancel P. et S. Lallemand. Sur la tératogénie de la strophosomie expérimentale chez le Poulet. C.R. Soc. de Biol., t. CXXX, p. 385, 1939.

Ancel P. et S. Lallemand. Sur le diagnostic précoce de la strogosomie d'origine colchicinique chez l'embryon de Poulet. C.R. Soc. de Biol., t. CXXX, p. 1396, 1939.

Ancel P. et S. Lallemand. Sur la réalisation au moyen de la colchicine d'embryons de Poulet célosomiens. C.R. Soc. de Biol., t. CXXX, p. 1399, 1939.

Baldwin W.-M. The artificial production of monsters demonstrating localized defects as the result of injury from X rays. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 52, p. 296, 1920.

Baldwin W.-M. The artificial production of syringomyélocèle in the Tadpole by means of rays. *Anat. Rec.*, t. 22, p. 305, 1921.

Bohn. Influence des rayons du radium sur les animaux en voie de croissance. C.R. Acad. des Sc., t. 136, p. 1013, 1903.

Bureau et Vilter. La colchicine doit-elle être considérée comme un stimulant de la division cellulaire. ?C.R. Soc. de Biol., t. CXXXII, p. 558, 1939.

Brues. Die Wirkung von Colchicin auf die regenerierende Leber. *J. Physiol.*, 86, 1936.

Chadkowski K. Die Karyplastichen Gifte, ihr Einfluss auf den Organismus und ihre Bedeutung fur die Pathologie. *Protoplasma*. 28, 1937, p. 597-619.

Corbella. Influsso delle rachiazioni Rontgen sullo sviluppo embrionale dei Teleostei. *Riv. di Biol.*, t. 12, p. 93, 1930.

Dareste. Production expérimentale des Monstruosités. 2e Edition, Paris, 1891.

Dustin. La colchicine et ses application à l'analyse de quelques problèmes de cytophysiologie. Volume Jubil. publié en l'honneur du Professeur J. Demoor, 1937.

Essenberg J.-M. The effects of X rays on the developing Chick. *Anat. Rec.*, t. 52, 1932.

Féré. Nombreuses notes à la Soc. de Biol. de 1894 à 1900.

Gal E. Etude de l'action du cacodylate de soude et de la colchicine sur différentes déshydrogénases. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, XX, 1188-1205, 1938.

Garrigues. Action de la colchicine et du chloral sur les racines de Vicia faba. C.R. Acad. Sc., t. 208, p. 461, 1939.

Gavaudan P. et N. Comparaison du mode d'action de quelques substances inhibitrices de la caryocinèse. C.R. Soc. Biol., t. CXXX, p. 432, 1939.

Gurtl. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Berlin 1832.

Higgins G. et Sheard Ch. Effects of ultra-violet emanation on the early larval development of Rana pipiens. *Journ. of exper. Zool.*, t. 46, p. 333, 1926.

Jolly. Mémoire sur deux genres nouveaux de monstres célosomiens que l'auteur propose de désigner sous les noms de Chélonisome et Strophosome. *Ann. d. Sc. nat.* 3e Série, *Zoologie*, t. III, p. 374, 1845.

Lallemand (Mme S.). Réalisation à l'aide de la colchicine de Poulets strophosomes. CR. Acad. Sc.,t. 207, p. 1446, 1938.

Lallemand (Mme S.). Action de la colchicine sur l'embryon de Poulet à divers stades du développement. E.R. Acad. Sc., t. 208, p. 1048., 1939.

Lefèvre J. Similitude des actions cytologiques exercées par le phénylurétane et la colchicine sur des plantules végétales. C.R. Ac. Sc., t. 208, p. 301.

Mangenot. L'action de la colchicine sur les cellules végétales. C.R. Ac. Sc., t. 208, p. 222, 1939.

Pasquini P. et Meldolesi G. Ricerche sulla radiosensibilita nello sviluppo della ova d'Anfibi. *Atti Accad. Lincei R.C.*, t. II, p. 705, 1930.

Reese A.-M. The effect of narcotics upon the development of the Hen's egg. *Sci. N.Y.*, t. 35, nº 903, p. 633, 1912.

Riddle O. On the cause of twinning and abnormal development in Birds. *Amer. Journ. of Anat.*, t. 32, p. 199, 1923.

Saint-Hilaire (Etienne-Geoffroy). Considérations générales sur les monstruosités. *Journal comp. du dictionnaire des Sciences médicales*, t. 21.

Saint-Hilaire (Isidore-Geoffroy). Traité de Tératologie. Paris, 1836.

Schmidt H.-E. Ueber die Wirkung der Rontgenstrahlen auf Embryonen. Verhandl. der deutsch. Rontgenges, t. 3, p. 129, 1907.

Stockard. The influence of alcohol and other anesthetics on embryonic development. *Amer. Journ. of Anat.*, t. 10, p. 369, 1910.

Stockard. The artificial production of eye abnormalities in the Chick embryo. *Anat. Rec.*, t. 8, p. 33, 1914.

Tagand. Contribution à l'étude de la Célosomie. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon 1926.

Wolff Et. Les bases de la tératogénèse expérimentale des Vertébrés amniotes d'après les résultats de méthodes directes. *Arch. d'Anat. d'Histol. et d'Embryol* t. 23, p. 1, 1936 et thèse de doctorat ès-sciences, Strasbourg, 1936.

# Table des matières


INTRODUCTION ..... 7

PREMIÈRE PARTIE. — Etude bibliographique sur la réalisation expérimentale de la strophosomie et de la célosomie ..... 9

*Chapitre I.* — Strophosomie ..... 10

*Chapitre II.* — Célosomie ..... 12

DEUXIÈME PARTIE. — Recherches personnelles ..... 17

*Chapitre I.* — Choix des substances à expérimenter et technique ..... 18

*A*) Choix des substances ..... 18

*B*) Technique ..... 22

*Chapitre II.* — Etude de divers agents tératogènes .. 23

*A*) La trypaflavine ..... 23

*B*) L'arséniate de sodium ..... 26

*C*) L'hydrate de chloral ..... 28

*Chapitre III.* — Comparaison entre les actions tératogènes de la colchicine, la trypaflavine, l'arséniate de sodium et l'hydrate de chloral sur l'embryon de Poulet ..... 31

*A*) Production expérimentale de la strophosomie ..... 31

*B*) Production expérimentale de la célosomie. 33

*C*) Mécanisme de l'action tératogène des substances chimiques ..... 39

*Chapitre IV.* — Conclusions générales ..... 42

Auteurs cités ..... 44

IMPRIMERIE GÉNÉRALE
J. DE BUSSAC
2, Cours Sablon,
Clermont-Ferrand

—

1940